

2025年5月27日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

不安定な必須微量元素セレンの安定な生体貯蔵法 セレン欠乏に対する安定なセレン代謝利用の分子機構

【発表のポイント】

- 食品から摂取した必須微量元素セレンは、肝臓でセレノプロテイン P^(注1) という分泌タンパク質に変換されます。
- 血中のセレノプロテイン P は受容体 ApoER2 を介して受容細胞内に取り込まれて蓄積し、セレン欠乏時に長時間利用されます。
- セレノプロテイン P・ApoER2 システムは、セレン欠乏時の酸化ストレス^(注2)耐性維持に関与することを明らかにしました。

【概要】

セレンは様々な食品に含まれており、必須微量元素として生体内恒常性維持に役立っています。しかしセレンは適正な摂取範囲（至適範囲）が狭く、欠乏すると男性不妊や神経障害の原因となり、過剰となると毒性を示し生理機能不全の原因となります。

東北大学大学院薬学研究科の市川敦也大学院生、外山喬士准教授、斎藤芳郎教授らの研究グループは、生命体がセレン代謝のバランスを維持・調節する仕組みを解明しました。

摂取したセレンは肝臓でセレノプロテイン P という分泌タンパク質に作り換えられ、血液中に分泌されます。研究グループは、このセレノプロテイン P は、受容体 ApoER2 と結合して組織・細胞の中に取り込まれることを以前報告しました。今回、研究グループは新たに、セレノプロテイン P がリソソーム分解^(注3)されてセレンが利用されるまでに細胞の小胞内に安全に保存され、徐放的な細胞内貯蔵セレン源として代謝利用される現象を見出しました。このような機構はセレン欠乏時に有用性が強く発揮され、酸化ストレスに対して長期間の防御・保護効果を発揮することが明らかになりました。

本知見はセレン不足に対抗する予防法提案だけでなく、セレンの代謝過剰は悪性腫瘍の薬剤抵抗性や、メタボリックシンドロームの発症に関与するため、新たな創薬標的となる可能性があります。

本成果は5月5日、学術誌 Redox Biology に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

月の女神“セレーネ”に由来するセレンは、毒性が高い一方で、生命維持に必要な必須微量元素です。通常ヒトは、植物が代謝した土壌中の無機セレンを有機セレンとして摂取していますが（または家畜が食べた植物中セレンを食肉として摂取）、土壌中のセレンが低い地域で作られた食物のみを摂取するとセレン欠乏になるおそれがあります。セレンが欠乏すると男性不妊や神経障害の原因となり、極めて深刻な場合は心臓病といった致命的疾患に関わります。一方、セレン過剰は糖尿病の一因となるだけでなく、組織局所的なセレン代謝の亢進は悪性腫瘍の治療抵抗性の原因となります。セレンの必要な摂取量は、30 $\mu\text{g}/\text{day}$ ですが、10 μg では欠乏症が、800 μg 以上では過剰症が認められるなど、その至適範囲幅は狭いという問題があります。そのため、このような不安定なセレンの代謝を調節する機構の理解が重要となりますが、詳細は不明でした。

摂取したセレンは、肝臓でセレノプロテイン P という分泌タンパク質に変換されて、血中へ放出されます。これまで外山喬士准教授、斎藤芳郎教授らは、このセレノプロテイン P が受容体 ApoER2 経由で細胞外から細胞内に取り込まれ（エンドサイトーシスされ）、セレン源として生命利用されることを解明・報告してきました。

今回の取り組み

研究グループは今回、本経路で細胞内・脳内に取り込まれたセレノプロテイン P が細胞内に貯留し、貯蓄セレンとして蓄えられ、セレン欠乏時に長期間セレン代謝の維持に関与することを見出しました。

まず、培養細胞を同濃度のセレンを含むセレノプロテイン P と無機セレンで処理すると、総セレン量として等量が細胞内に取り込まれることを確認しました。細胞内セレンは代謝されてグルタチオンペルオキシダーゼといった抗酸化タンパク質の合成に利用されます。そこでグルタチオンペルオキシダーゼの発現をセレン代謝の指標として確認したところ、セレノプロテイン P と無機セレンで比較すると、やはり同程度の誘導が認められました。一方、同様にグルタチオンペルオキシダーゼを誘導した細胞を、セレン欠乏培地で培養すると、経時的にグルタチオンペルオキシダーゼの発現が低下しましたが、セレノプロテイン P をセレン源とした場合は長時間発現が維持されました。さらに、セレノプロテイン P 受容体 ApoER2 を高発現させた細胞においては、約 10 倍のセレノプロテイン P の取り込みが認められ（図 1）、セレン欠乏状態にもかかわらず、セレノプロテイン P 貯蓄の減少を代償としてグルタチオンペルオキシダーゼは発現が上昇し続けました。セレノプロテイン P の細胞内局在を免疫染色と密度勾配遠心分画で検証すると、初期エンドソームからリソソームにわたるブロー

ドな細胞小胞への局在を示しました。すなわち、セレノプロテイン P と ApoER2 はセットとなって小胞へセレンを貯蔵し、セレン欠乏時における長期間の保管庫として役立つことが明らかとなりました(図 2)。

グルタチオンペルオキシダーゼは抗酸化作用を発揮することで生体の防御作用を担います。そこで、セレノプロテイン P でグルタチオンペルオキシダーゼを誘導した細胞をセレン欠乏と酸化ストレスの組み合わせで刺激したところ、セレノプロテイン P では長期間酸化ストレスを防御することが示されました(図 2)。セレノプロテイン P 欠損マウスへのセレン欠乏食摂餌実験からも、特に脳内でこのようなセレン貯蔵作用が発揮されていることが明らかとなりました。

また、興味深いことに、毒性濃度のセレン領域において、無機セレンと比較して ApoER2 で取り込まれたセレノプロテイン P のセレンは毒性を示さないことが明らかとなりました。このため、セレノプロテイン P/ApoER2 は安全なセレン貯蔵庫であると考えられますが、過剰なセレン蓄積による生理障害・悪性腫瘍の治療抵抗性の原因になる可能性もあり、本視点からの検証によって新しいセレン代謝コントロールからの創薬開発につながると期待されます。

今後の展開

セレンは生命維持に必須の微量元素ですが、多様な地域の食品流通がある現在において、セレン欠乏土壌に起因する風土病というよりも過剰症が問題となるケースが多く、局所的なセレン代謝亢進が悪性腫瘍や糖尿病等に関わることが示されています。本研究成果は、このようなセレン代謝研究において、セレンそのものだけでなく、受容体側である ApoER2 に注目した点で新規性が高く、セレン代謝とその過剰による生体障害を理解する上で重要な知見です。高脂血症治療薬として ApoER2 の発現を増加させる薬剤が開発・上市されていますが、このような薬剤に起因するセレン代謝の変動は全く検証されていません。今後、既に開発済みの薬剤の応用、"ドラッグリポジショニング" によるセレン代謝調整薬の開発につながる可能性が考えられます。

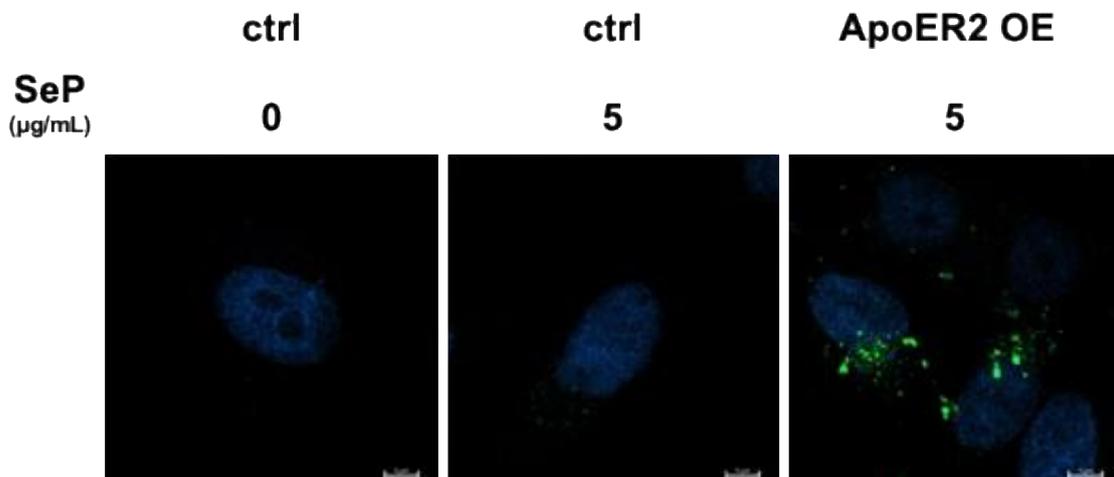


図 1. ApoER2 を高発現 (OE) させた細胞における SeP の取り込み (緑色がセレノプロテイン P; SeP の細胞内貯蓄小胞を示す)。

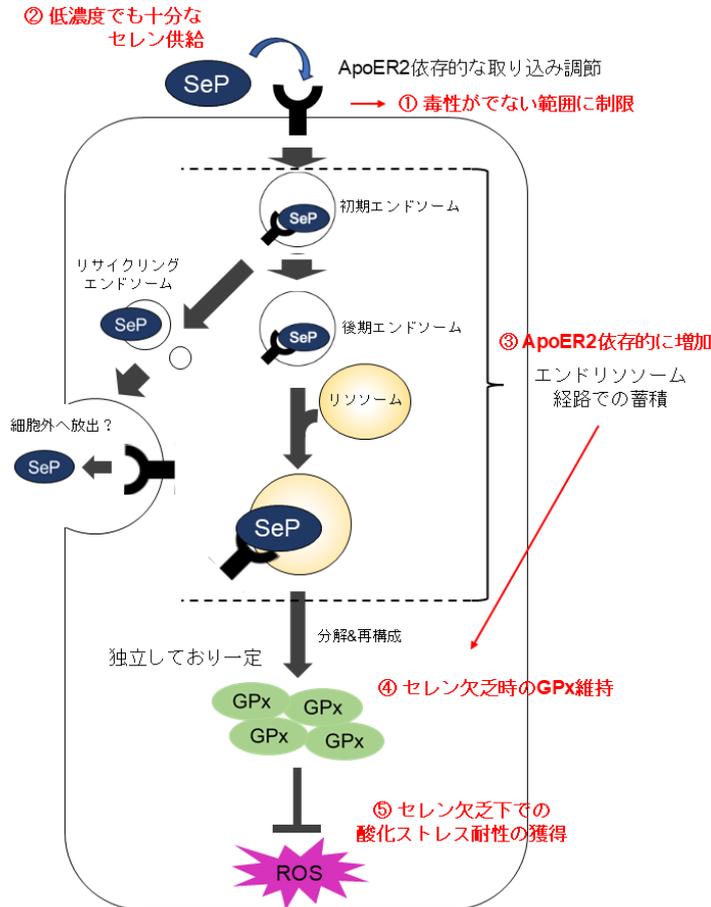


図 2. 本研究の概要

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 21K19321 および 23H03546 の支援で実施されました。『東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、本論文は Open Access となっています。

【用語説明】

- 注1. セレノプロテイン P は肝臓で合成される血漿中の主要なセレン源である。一分子に 10 原子のセレンを内包する特殊なタンパク質である。過剰だと糖尿病悪化の一因となるだけでなく、悪性種における局所的なセレン代謝亢進と治療抵抗性獲得にも関わる。
- 注2. 酸化ストレスは、酸素呼吸に伴う活性酸素種などの発生を原因として生じ、これが生体分子を攻撃することで生体機能障害を引き起こす。酸化

ストレスの増加は、各種毒物の有害作用、炎症や老化の一因であると考えられている。一方で、酸化ストレスを活用した悪性腫瘍治療法も開発されている。

注3. リソソームは加水分解酵素などを豊富に含むオルガネラであり、細胞内外の不要物を分解するゴミ処理場(リサイクル場)である。オートファジーによるタンパク質分解にも関わり、細胞質に放出されたアミノ酸が代謝利用される。セレノプロテインPもリソソーム分解され、細胞質へセレノシステインを供給すると考えられている。

【論文情報】

タイトル : The selenoprotein P/ApoER2 axis facilitates selenium accumulation in selenoprotein P-accepting cells and confers prolonged resistance to ferroptosis

*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科 准教授 外山喬士、教授 斎藤芳郎

掲載誌 : Redox Biology

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103664>

URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231725001776?via%3Dihub>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

准教授 外山喬士

TEL:022-795-6871

Email: takashi.toyama.c6@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科 総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp